

REPUBLIQUE DU SENEGAL
Un Peuple – Un But – Une Foi
****
MINISTERE DE LA SANTE
ET DE LA PREVENTION
****
DIRECTION DE LA PHARMACIE
ET DES LABORATOIRES
****
LE DIRECTEUR

N° MSP/DPLDCAM

Dakar, le 07 FEV 2011

CIRCULAIRE RELATIVE AUX PROCEDURES D'HOMOLOGATION DES PRODUITS PHARMACEUTIQUES A USAGE HUMAIN AU SENEGAL SELON LE REGLEMENT DE L'UEMOA

La présente circulaire reprend les annexes du Règlement n°06/2010/CM/UEMOA relatives aux procédures d'homologation des produits pharmaceutiques à usage humain dans les Etats membres de l'UEMOA, en vigueur dans l'espace depuis le 1er octobre 2010.
Ces annexes qui font partie intégrante dudit règlement sont répartie en 3 parties :

Partie I : contenu du dossier de demande d'autorisation de mise sur le marché pour un enregistrement.

Partie II : Contenu du dossier de demande d'autorisation de mise sur le marché pour une variation.

Partie III : contenu d'une demande de renouvellement d'une autorisation de mise sur le marché

<u>Partie I</u> :

Contenu du dossier de demande d'autorisation de mise sur le marché pour un enregistrement.

A. Enregistrement d’une spécialité pharmaceutique

Le dossier de demande d’enregistrement comporte les éléments ci-après présentés sous la forme de cinq (05) modules :

- Module I : Dossier administratif
- Module II : Résumé du dossier technique
- Module III : Dossier qualité
- Module IV : Dossier non clinique
- Module V : Dossier clinique

Module 1 : LE DOSSIER ADMINISTRATIF
Il contient les renseignements d’ordre administratif suivants :

1-1 Une table des matières du dossier administratif
Cette table des matières est récapitulative de toutes les composantes du dossier administratif de demande d’enregistrement du produit pharmaceutique.

1-2 Le formulaire de demande d’autorisation
Toute demande d’autorisation de mise sur le marché doit être accompagnée d’un formulaire de demande dûment rempli.
Il est valable pour un seul produit à la fois, adressé à l’autorité de réglementation et transmis avant le dépôt des dossiers.

NB : Ce formulaire doit être retiré à la DPL et transmis après remplissage à la DPL avant la transmission du dossier exigé afin de permettre la planification de son examen et son évaluation.

1-3 La lettre de demande d’autorisation de mise sur le marché
Elle comporte les informations suivantes :

- La nature de la demande ;
- Le nom du laboratoire demandeur ;
- Le nom du laboratoire fabricant ;
- Le nom du produit, la Dénomination Commune Internationale (DCI), le dosage, la forme et la présentation ;
- Le nombre d’échantillons déposés ;
- Une attestation de prix en Prix Grossiste Hors Taxe ;
- Une copie de la quittance de paiement;
- La nature des dossiers déposés.

1-4 Informations sur le demandeur de l’autorisation de mise sur le marché
Les informations suivantes doivent être précisées :

- Nom et adresse du laboratoire demandeur ;
- Les autorisations d’ouverture et les certificats de bonnes pratiques de fabrication délivrés par les autorités compétentes ;
- La licence d’exploitation pour les produits fabriqués sous licence ;
- Les autorisations d’exportation si le produit n’est pas enregistré dans le pays du fabricant ou un certificat de produit pharmaceutique délivré par les autorités compétentes.

1-5 Informations sur le fabricant et/ou de l’exploitant
Les informations suivantes doivent être fournies :

- Autorisation de fabrication ou licence d’exploitation ;
- Certificat de bonnes pratiques de fabrication
- Adresse des sites de fabrication, de contrôle, de conditionnement et de libération des lots ;

- Les autorisations d'ouverture et les certificats de bonnes pratiques de fabrication délivrés par les autorités compétentes ;
- La licence d'exploitation pour les produits fabriqués sous licence ;
- Engagement de la personne qualifiée du site libérateur de lot sur le respect des Bonnes Pratiques de Fabrication par le producteur.

1-6 Informations sur la commercialisation du produit pharmaceutique

Les informations suivantes doivent être précisées :

- La liste des pays de l'espace UEMOA pour lesquels le médicament a obtenu l'autorisation de mise sur le marché ;
- Une attestation délivrée par les autorités compétentes certifiant la commercialisation effective de la spécialité pharmaceutique dans le pays d'origine ou le cas échéant dans le pays de provenance ;
- Une attestation de prix public notifié par les autorités compétentes du pays d'origine ainsi qu'une attestation de prix grossiste hors taxe dans le pays d'origine.

1-7 Informations sur la situation réglementaire du produit pharmaceutique

Les informations suivantes doivent être précisées :

- Autorisation de Mise sur le Marché (AMM) ou Certificat de Produits Pharmaceutiques (CPP) qui font ressortir l'identité et l'adresse complète du titulaire de l'autorisation ;
- Certificat d'analyse du modèle vente du produit déposé.

1-8 Le résumé des caractéristiques du produit

Le Résumé des Caractéristiques du Produit (RCP) est rédigé en français et comprend :

- La dénomination de la spécialité pharmaceutique et la dénomination commune Internationale du (ou des) principe (s) actif(s);
- La forme pharmaceutique ;
- Le dosage ;
- La présentation ;
- La voie d'administration;
- La composition qualitative et quantitative en principes actifs et en excipients;
- La classe pharmacologique;
- Les indications thérapeutiques;
- Les contre-indications;
- Les effets indésirables;
- Les précautions d'emploi et mise en garde;
- L'utilisation en cas de grossesse et d'allaitement;
- Les interactions avec d'autres médicaments;
- La posologie et le mode d'administration;
- La conduite à tenir en cas de surdosage;
- Les incompatibilités;
- La durée de conservation ; la durée de stabilité pour les formes reconstituées, le cas échéant avant et après reconstitution du produit;
- Les conditions de conservation;
- La nature du conditionnement primaire;

1-9 Les informations imprimées sur les conditionnements primaire, secondaire et la notice

1-9-1 Le conditionnement primaire

Le conditionnement primaire doit comporter les mentions suivantes inscrites de manière lisible, compréhensible et indélébile. Ces informations sont rédigées en français et comprennent :

- le nom du médicament;
- la Dénomination Commune Internationale (DCI);
- le dosage;
- la forme galénique;
- les voies et modes d'administration;
- la date de fabrication;
- la date de péremption;
- le numéro du lot;
- le nom et l'adresse du fabricant ;
- le nom et l'adresse de l'exploitant.

Lorsque le conditionnement primaire est constitué par des ampoules ou d'autres types de conditionnements sur lesquels il est impossible de porter l'ensemble des mentions prévues, lesdits conditionnements sont dispensés des mentions concernant la forme galénique.

1-9-2 Le conditionnement secondaire

Le conditionnement secondaire doit comporter les informations suivantes :

- la DCI;
- le nom du médicament le cas échéant;
- la forme galénique;
- le dosage en principes actifs;
- les voies et modes d'administration;
- la date de péremption;
- le numéro du lot de fabrication;
- le nom et l'adresse du titulaire de l'AMM.

1-9-3 La notice interne

La notice doit comporter les informations suivantes :

- la DCI;
- le nom du médicament le cas échéant;
- la liste complète des excipients ;
- la forme galénique;
- la formule complète et le dosage par unité;
- les voies et mode d'administration;
- les indications thérapeutiques;
- les contre-indications;
- les effets indésirables;
- les précautions d'emploi et mise en garde;
- les interactions médicamenteuses;
- la posologie usuelle;
- le mode d'utilisation et le cas échéant la durée de conservation après reconstitution,
- le nom et l'adresse du titulaire de l'AMM.

1-10 Le récipissé de paiement des redevances ou droits d'homologation

Toute demande doit être accompagnée du versement d'un droit de visa par forme, par dosage et par présentation de :

- 250.000FCFA pour les spécialités pharmaceutiques et médicaments génériques fabriqués hors du Sénégal ;
- 200.000FCFA pour les spécialités pharmaceutiques et médicaments génériques fabriqués au Sénégal ;
- 125.000FCFA pour le renouvellement des spécialités et des génériques ;

1-11 le nombre d'exemplaires du dossier

Deux exemplaires de dossier sont exigés. Un exemplaire sous format papier et le deuxième en version électronique (CD-ROM), clairement étiqueté pour faciliter l'archivage du dossier.

1-11 le nombre d'échantillons

Le demandeur de l'autorisation de mise sur le marché devra fournir des échantillons de principes actifs et de produit qui font l'objet de la demande. Des substances de références doivent également être fournies

La date de péremption doit être supérieure ou égale à 18 mois.

Tableau 1 : Nombre d'échantillons requis

TYPE DE PRODUIT	Nombre d'échantillons pour un Conditionnement unitaire n<50	Nombre d'échantillons pour les conditionnements hospitaliers (n >50)
SPECIALITES PHARMACEUTIQUES	**25**	**10**

Module 2 : RESUME DU DOSSIER TECHNIQUE

Le résumé du dossier technique se compose des parties ci-après, qui prennent en compte les résumés des études cliniques et non cliniques, ainsi que les propriétés pharmacologiques de la substance active et du produit fini.

2-1 Table des matières sur le résumé du dossier technique.

Cette table des matières est un récapitulatif de toutes les composantes du module 2.

2-2 Partie introductive sur l'ensemble du module

INFORMATIONS SUR LA (OU LES) SUBSTANCE(S) ACTIVE(S) « S »

2-3/S Résumé des données sur la substance active

2-3 /S 1 Sommaire global sur la qualité de la substance active ;
2-3 /S 2 Données sur le fabricant de la substance active ;
2-3 /S 3 Données sur les méthodes de caractérisation de la substance active ;
2-3 /S 4 Données sur les méthodes de contrôle ;
2-3 /S 5 Données sur les substances de référence ;
2-3 /S 6 Données sur la stabilité de la substance active.

INFORMATIONS SUR LE PRODUIT FINI « P »

2-3/P Résumé des données sur le produit fini

2-3 /P 1 Description et composition du produit fini
2-3 /P 2 Résumé sur le développement pharmaceutique
2-3 /P 3 Données sur le fabricant du produit fini, ainsi que sur les sites de fabrication
2-3 /P 4 Méthodes de contrôle des excipients
2-3 /P 5 Méthodes de contrôle du produit fini
2-3 /P 6 Données sur la stabilité du produit fini

2-3/A Annexes
Toute annexe relative à cette partie du dossier peut être insérée à ce niveau.

RESUME DU DOSSIER NON CLINIQUE

2-6-1 Propriétés pharmacologiques
2-6-2 Tableau de résumé des propriétés pharmacologiques
2-6-3 Propriétés pharmacocinétiques
2-6-4 Tableau de résumé des propriétés pharmacocinétiques
2-6-5 Propriétés toxicologiques
2-6-6 Tableau de résumé des propriétés toxicologiques

RESUME DE LA PARTIE CLINIQUE

- Résumé des études de biopharmacie
- Résumé des dossiers de biodisponibilité
- Résumé du rapport des études cliniques

Module 3 : DOSSIER QUALITE
Il se compose de deux parties :

Partie 1 : substance active (S)

3-1 Table des matières
Cette table des matières est un récapitulatif de toutes les composantes du dossier sur la substance active

3-2/S Données sur la substance active

3-2/S-1 Informations générales sur la substance active

3-2/S-1-1 Descriptif sur la nomenclature
Les noms de la substance active sont précisés ainsi que les codes utilisés pour l'identifier.

3-2/S-1-1 Descriptif sur la structure
La structure, les formes moléculaires, le poids moléculaire et la formule développée sont précisées. Les centres chiraux s'ils existent sont identifiés.

3-2/S-1-2 Descriptif sur les propriétés physicochimiques
Les principales caractéristiques de la substance active sont décrites, les étapes critiques lors du développement de la fabrication ou du contrôle sont précisées ; les points de fusion, le pKa, la solubilité dans les principaux solvants, la rotation optique, l'hygroscopie, le pH et les propriétés de polymorphisme sont précisées.

3-2/S-2 Description des procédés de fabrication

3-2/S-2-1 Données sur le fabricant(s)
Les noms et adresse du ou des fabricants de la substance active doivent être indiqués

3-2/S-2-2 Description du procédé de fabrication
Descriptif du procédé de fabrication ainsi que le diagramme de synthèse de la substance active

3-2/S-2-3 Description du processus de contrôle des matières premières
Descriptif du procédé de contrôle des matières premières

3-2/S-2-4 Contrôle des étapes critiques et des étapes intermédiaires
Descriptif du contrôle des étapes critiques et des étapes intermédiaires

3-2/S-2-5 Description du procédé de validation, d'évaluation de la méthode de fabrication
Descriptif du procédé de validation, d'évaluation de la méthode de fabrication.

3-2/S-2-6 Description de la méthodologie de développement pharmaceutique

3-2/S-3 Description des méthodes de caractérisation

3-2/S-3-1 Descriptif de la méthode de caractérisation

3-2/S-3-2 Descriptif de la structure et autres caractérisations

Détermination de la structure et des caractéristiques de la substance active

3-2/S-4 Détermination de la structure et des caractéristiques des impuretés, ainsi que des méthodes d'analyse et de détection des impuretés

3-2/S-5 Contrôle de la substance active

3-2/S-5-1 Description de la méthode de spécification de la substance active

3-2/S-5-2 Méthodes d'analyse

3-2/S-5-3 Validation des méthodes d'analyse

3-2/S-5-4 Méthodes d'analyse des lots

3-2/S-5-5 Justification des spécifications et des méthodes d'analyse

3-2/S-5-6 Précision sur les étalons et les substances actives

3-2/S-5-7 Système contenant/fermeture

3-2/S-6 Stabilité

3-2/S-6-1 Résumé des études sur la stabilité

3-2/S-6-2 Protocole d'études sur la stabilité

Partie 2 : Produit fini (P)

3-2/P-1 Description et composition du produit pharmaceutique

- La composition intégrale de la spécialité pharmaceutique en principes actifs et autres composants de la formule unitaire;
- Justification sur le choix et la nature du conditionnement primaire et sa composition qualitative ;
- Choix et la fonction des excipients utilisés
- Preuve de la compatibilité du principe actif avec les excipients
- Descriptif de la nomenclature, de la structure et des propriétés physicochimiques de la substance active.

3-2/P-2 Procédé de fabrication des produits pharmaceutiques

Cette partie traite de la formulation, du procédé de fabrication et de contrôle de conformité garantissant la qualité constante du produit aux différents stades de la fabrication en série, il comprend :

- L'étude du développement galénique en précisant les essais réalisés lors de la mise au point du produit comportant les éléments de choix de la formulation et des contrôles liés aux procédés de fabrication ;
- la formule et les procédés de fabrication et de contrôle de conformité garantissant la qualité constante du produit aux différents stades de la fabrication en série (diagramme des étapes de fabrication), les précisions sur les surcharges ;
- description des procédés de contrôle et de validation ainsi que ceux d'évaluation de la procédure de contrôle ;
- précision sur les étapes critiques et les produits intermédiaires ;
- description des méthodes de contrôle des excipients ;
- précision sur les attributs microbiologiques ;
- étude de compatibilité et instruction d'utilisation et de conservation.

Ce dossier traite des expérimentations pharmacologiques destinées à justifier la stabilité et l'efficacité de la spécialité.

Les avantages thérapeutiques de ces essais doivent prévaloir sur les risques potentiels l'utilisation.

Le dossier sera constitué des résultats des tests pharmacologiques effectués avec le produit fini. Système d'emballage et de conditionnement sera justifié et vérifié.

Descriptif et justificatif sur les choix de conditionnement utilisés.

3.2/P-3 Fabrication

3.2. P.3.1 Fabricant(s)

- Données complètes sur le fabriquant

3.2. P.3.2 Formule des lots

3.2. P.3.3 Description du processus de fabrication et de contrôle de ce processus

3.2. P.3.4 Contrôle des étapes critiques et des intermédiaires

3.2. P.3.5 Validation ou évaluation des processus

3.2/P.4 Contrôle des excipients

3.2. P.4.1 Spécifications

3.2. P.4.2 Méthodes d'analyse

3.2. P.4.3 Validation des méthodes d'analyse

3.2. P.4.4 Justification des spécifications

3.2. P.4.5 Excipients d'origine humaine ou animale

3.2. P.4.6 Nouveaux excipients

3.2/P.5 Contrôle du médicament

3.2. P.5.1 Spécification(s)

3.2. P.5.2 Méthodes d'analyse

3.2. P.5.3 Validation des méthodes d'analyse

3.2. P.5.4 Analyses des lots

3.2. P.5.5 Caractérisation des impuretés

Détermination de la structure et des caractéristiques des impuretés, ainsi que des méthodes d'analyse et de détection des impuretés.

3.2. P.5.6 Justification des spécifications

3.2/P.6 Etalons ou substances de référence

3.2/P.7 Système contenant et fermeture

3.2/P.8 Stabilité

3.2. P.8.1 Sommaire et conclusion des études de stabilité

3.2. P.8.2 Protocole sur la stabilité et engagement concernant la stabilité Après l'approbation.

Résumé de l'étude de stabilité, protocole et résumé des données sur la stabilité de la substance active.

3.2. P.8 .3 Données sur la stabilité

MODULE 4 : DOSSIER NON CLINIQUE

Ce dossier traite des expérimentations toxicologiques, destinées à justifier la stabilité et l'innocuité, de la spécialité pharmaceutique.

Les avantages thérapeutiques de ces essais doivent prévaloir sur les risques potentiels d'utilisation.

Le contenu du dossier sera constitué des résultats des tests toxicologiques effectués avec le produit fini.

4.1 Table des matières du module 4

Cette table des matières est un récapitulatif de toutes les composantes du module 4.

4. 2 Rapports d'études

4.2.1 Pharmacologie

4.2.1.1 Pharmacodynamique primaire

4.2.1.2 Pharmacodynamique secondaire

4.2.1.3 Pharmacologie de l'innocuité

4.2.1.4 Pharmacodynamique des interactions entre les Médicaments

4.2.2 Pharmacocinétique

4.2.2.1 Méthodes d'analyse et rapports de validation (si des rapports distincts sont disponibles)

4.2.2.2 Absorption

4.2.2.3 Distribution

4.2.2.4 Métabolisme

4.2.2.5 Excrétion

4.2.2.6 Pharmacocinétique des interactions entre les médicaments (non clinique)

4.2.3 Toxicologie

4.2.3.1 Toxicité d'une dose unique (en ordre par espèce, par voie d'absorption)

4.2.3.2 Toxicité des doses répétées

4.2.3.3 Génotoxicité

4.2.3.3.1 In vitro

4.2.3.3.2 In vivo (évaluations toxicocinétiques d'appui)

4.2.3.4 Cancérogénicité (y compris la toxicocinétique)

4.2.3.4.1 Études à long terme (non comprises dans les études sur la toxicité des doses répétées ou de pharmacocinétique)

4.2.3.4.2 Études à court ou à moyen termes (non comprises dans les études sur la toxicitédes doses répétées ou de pharmacocinétique)

4.2.3.4.3 Autres études

4.2.3.5 Toxicité sur le plan de la reproduction et sur le plan du développement

4.2.3.5.1 Fertilité et premiers stades du développement embryonnaire

4.2.3.5.2 Développement de l'embryon et du foetus

4.2.3.5.3 Développement prénatal et postnatal, y compris la fonction maternelle

4.2.3.5.4 Études dans lesquelles les descendants (animaux juvéniles) sont dosés ou évalués davantage

4.2.3.6 Tolérance locale

4.2.3.7 Autres études de toxicité (si disponibles)

4.2.3.7.1 Antigénicité

4.2.3.7.2 Immunotoxicité

4.2.3.7.3 Études mécanistes (si elles ne sont pas incluses ailleurs)

4.2.3.7.4 Dépendance

4.2.3.7.5 Métabolites

4.2.3.7.6 Impuretés

4.2.3.7.7 Autre

MODULE 5 : DOSSIER CLINIQUE

Ce dossier traite des expérimentations cliniques destinées à justifier l'innocuité et l'efficacité de la spécialité. Les études cliniques doivent notamment permettre de se faire une opinion suffisamment fondée et scientifiquement valable, permettant d'établir l'efficacité et la sécurité d'emploi du produit. Elles mesureront le rapport bénéfice risque pour fonder le jugement. Le dossier sera constitué des résultats des essais cliniques effectués sur le produit fini.

5 Rapports des études cliniques

5.1 Table des matières du module 5

Cette table des matières est un récapitulatif de toutes les composantes du module 5.

5.2 Tableau des études cliniques

5.3 Rapports sur les études cliniques

5.3.1 Rapports sur les études biopharmaceutiques

5.3.1.1 Rapports sur les études de biodisponibilité (BD)
5.3.1.2 Rapports sur les études comparatives de biodisponibilité (BD) et de bioéquivalence(BE)
5.3.1.3 Rapports sur les études de corrélation in vivo et in vitro
5.3.1.4 Rapports sur les méthodes analytiques et bioanalytiques des études réalisées sur des humains

5.3.2 Rapports sur les études pertinentes à la pharmacocinétique réalisées avec du matériel biologique humain

5.3.2.1 Rapports des études sur la liaison aux protéines plasmatiques
5.3.2.2 Rapports sur les études sur le métabolisme hépatique et les interactions de médicaments
5.3.2.3 Rapports sur les études qui utilisent d'autre matérielbiologique Humain

5.3.3 Rapports sur les études de pharmacocinétiques (PC) réalisées sur les humains

5.3.3.1 Rapports sur les études de pharmacocinétiques réalisées sur des sujets en santé et sur les études sur la tolérance initiale
5.3.3.2 Rapports sur les études de pharmacocinétiques réalisées sur des patients et sur les études sur la tolérance initiale
5.3.3.3 Rapports sur les études de pharmacocinétiques sur le facteur intrinsèque
5.3.3.4 Rapports sur les études de pharmacocinétiques sur le facteur extrinsèque
5.3.3.5 Rapports sur les études de pharmacocinétiques réalisées sur la population

5.3.4 Rapports sur les études pharmacodynamiques (PD) réalisées sur les humains

5.3.4.1 Rapports sur les études pharmacodynamiques (et de PD/PC réalisées sur des sujets en santé
5.3.4.2 Rapports sur les études pharmacodynamiques (et de PC/PD réalisées sur des patients

5.3.5 Rapports des études cliniques sur l'efficacité et l'innocuité

5.3.5.1 Rapports sur les études cliniques contrôlées pertinentes en ce qui concerne les indications allégées
5.3.5.2 Rapports sur les études cliniques non contrôlées
5.3.5.3 Rapports sur les analyses de données provenant de plus d'une étude, y compris toute analyse, méta-analyse et analyse de transition officielles intégrées
5.3.5.4 Autres rapports sur les études cliniques

5.3.6 Rapports sur les expériences après la mise en marché

5.3.7 Cahiers d'observation et listes de données individuelles sur les patients (lorsqu'ils sont présentes)

B. ENREGISTREMENT D'UN MEDICAMENT MULTISOURCES (GENERIQUE)

Le dossier de demande d'enregistrement comporte les éléments ci-après :

MODULE 1 : LE DOSSIER ADMINISTRATIF
Il contient des renseignements d'ordre administratif tel que décrit dans le dossier relatif à la spécialité pharmaceutique. Il comprend également les parties suivantes :

1-1 Le Récépissé de paiement des redevances ou droits d'homologation

1-2 Le nombre d'exemplaires du dossier
Deux exemplaires de dossier sont exigés. Un exemplaire sous format papier et le deuxième en version électronique (CD-ROM), clairement étiqueté pour faciliter l'archivage du dossier.

1-3- Le nombre d'échantillons
Le demandeur de l'autorisation de mise sur le marché devra fournir les échantillons des principes actifs et du produit fini qui font l'objet de la demande pour permettre une inspection visuelle de la forme pharmaceutique ainsi que pour les analyses qu'elle jugera nécessaire.
La date de péremption supérieure doit être supérieure ou égale à 18 mois.

Tableau II : Nombre d'échantillons exigé

TYPE DE PRODUIT	Nombre d'échantillons pour un Conditionnement unitaire n<50	Nombre d'échantillons pour les conditionnements hospitaliers (n >50)
GENERIQUES	**25**	**10**

Des échantillons de substances de références accompagnés du bulletin d'analyse du lot correspondant sont exigés.

MODULE 2 – RESUME DU DOSSIER TECHNIQUE
Ce résumé du dossier technique se compose du résumé de la documentation pharmaceutique et analytique tel que décrit pour les spécialités.

MODULE 3 – DOSSIER QUALITE

MODULE 5 : RAPPORT BIBLIOGRAPHIQUE DES ETUDES CLINIQUES
Ce dossier se compose :
Résumé des rapports des études cliniques
Rapport de bioéquivalence.
Le demandeur doit fournir les résultats des études de bioéquivalence ou les tests de dissolution comparée.
Les informations contenues dans ce rapport :
- Renseignements sur les investigateurs, le site de l'étude et les dates de réalisation ;
- La conformité aux dispositions réglementaires et éthiques ;
- Données sur les produits utilisés : fabricant, lieu de fabrication, n° de lot ;
- Données sur le produit de référence utilisé;
- Caractéristiques des sujets de l'étude (volontaire sain, patients, nombre de sujets, critères d'exclusions ou d'inclusions, données démographiques, etc.…) ;
- Description des procédures de l'étude : administration des produits, repas, échantillon (sang, urine), temps et fréquence de l'échantillonnage ;
- Description des méthodes analytiques et de leur validation pour le type d'échantillon ;

- Tous les résultats des mesures effectuées pour le produit d’essai et le produit de référence (données brutes/sources) ;
- Méthode de calcul des paramètres pharmacocinétiques ainsi que les résultats ;
- Description et justification des méthodes statistiques utilisées et les résultats de ces calculs ;
- Conclusions de l’étude.

C.ENREGISTREMENT D'UN VACCIN

Le contenu du dossier de demande d'enregistrement d'un vaccin se compose des éléments ci-après :

MODULE 1 - LE DOSSIER ADMINISTRATIF

1.1 La lettre de demande d'autorisation de mise sur le marché

Elle doit préciser :
- La nature de la demande ;
- Le nom du laboratoire demandeur ;
- Le nom du laboratoire fabricant ;
- Le nom du produit, la Dénomination Commune Internationale (DCI), le dosage, la forme et la présentation ;
- Le nombre d'échantillons déposés ;
- Une attestation de prix en Prix Grossiste Hors Taxe ;
- Une copie de la quittance de paiement au trésor public ;
- La nature des dossiers déposés.

1.2 Le formulaire de demande d'AMM

Toute demande d'autorisation de mise sur le marché doit être accompagnée d'un formulaire de demande dûment rempli.

Il est valable pour un seul produit à la fois, adressé à l'autorité de réglementation et transmis avant le dépôt des dossiers.

1.3 Informations spécifiques sur l'établissement

- Personnel, notamment en ce qui concerne les qualifications et l'expérience ;
- les organigrammes y compris les fiches de poste, les programmes de formation et les systèmes d'archivages des dossiers du personnel ;
- Plan d'installation des locaux (agencement des locaux) ;
- Caractéristiques de construction des bâtiments utilisés pour la fabrication et le contrôle ;
- Circulation des matières premières, du personnel et des produits finis au sein de l'établissement ;
- Animalerie ;
- Approvisionnement en air, en eau en vapeur et en électricité ;
- Système d'évacuation des eaux usées et des déchets ;
- Séparation physique des différentes opérations ;
- Liste des principaux équipements ;
- Programme d'entretien du matériel et des bâtiments ;
- Programme de nettoyage, avec calendrier et mesures de contrôle ;
- Procédures d'assurance et de contrôle de la qualité ;
- Installation de stockage et de quarantaine et procédures pour les matières premières, les matériaux du conditionnement, les produits en cours de fabrication et en vrac, et le produit final ;
- Procédures de validation ;
- Système de documentation et d'archivage ;
- Installations et procédés d'étiquetage et de conditionnement ;
- Méthodes de rappel des produits après distribution ;
- Certificat de Bonnes Pratiques de Fabrication (BPF) délivré par les autorités administratives du pays fabricant.

1.4 Documents juridiques du produit :

Certificat de libération de lot délivré par l'Autorité de réglementation et les précisions sur le Responsable de la libération des lots du produit fini

Autorisation de mise sur le marché (AMM), ou Certificat de produit pharmaceutique (CPP)

Certificat de bonnes pratiques de fabrication d'autres laboratoires qui participent au processus de production du vaccin

1.5 Le Résumé des caractéristiques du produit

- Nom du vaccin ;
- Dénomination commune internationale ;
- Composition qualitative et quantitative ;
- Type de vaccin (bactérien ; viral ou combiné) ;
- Présentations (ampoule seringue ou flacon) ;
- Indications thérapeutiques ;
- Posologie et voie d'administration ;
- Contre-indications ;
- Effets secondaires ;
- Mises en garde et précautions particulières d'emploi ;
- Durée de conservation ;
- Conditions de conservation ;
- Conditions de prescription et de délivrance ;
- Informations sur le conditionnement et l'étiquetage.

1-6 Le nombre d'exemplaires du dossier

Deux exemplaires de dossier sont exigés. Un exemplaire sous format papier et le deuxième en version électronique (CD-ROM), clairement étiqueté pour faciliter l'archivage du dossier.

1-7 Le nombre d'échantillons

Le demandeur de l'AMM devra fournir les échantillons des principes actifs et du produit fini qui font l'objet de la demande pour permettre une inspection visuelle de la forme pharmaceutique ainsi que pour les analyses qu'elle jugera nécessaires. La date de péremption doit être supérieure ou égale à 18 mois.

Tableau III : Nombre d'échantillons exigé :

TYPE DE PRODUIT	Nombre d'échantillons pour un Conditionnement unitaire n<50	Nombre d'échantillons pour les conditionnements hospitaliers (n >50)
Vaccin	**25**	**5**

MODULE 2 – RESUME DU DOSSIER

Informations spécifiques sur le vaccin

-1 Dossier de production

Le dossier doit contenir les informations suivantes :

- Matériel de départ (ex : micro-organismes ou cellules), avec leurs spécifications et les tests utilisés pour démontrer la conformité à celles-ci ;
- Description du système de chaîne de froid utilisé ;
- Matières premières et matériaux de conditionnement, avec leurs spécifications et les tests utilisés pour démontrer la conformité à celles-ci ;
- Mise en évidence de la régularité de fabrication qui porte sur les résultats d'essais effectués sur trois lots de production consécutifs ;
- Toute proposition concernant le retraitement du produit ;
- Résultat des études de stabilité entreprises ;
- Documentation sur la fabrication et le contrôle, y compris les modes opératoires normalisés et les protocoles contenant les détails de la production et des épreuves de contrôle qualité ;
- Dossier clinique et biologique ;
- Rapport des études précliniques ;
- Données sur les études cliniques ;
- Données sur la pharmacotoxicologie ;

- Données sur la sécurité virale.

Tous les vaccins doivent faire l'objet d'une libération lot par lot avant leurs mises sur le marché.
Pour ce faire, chaque lot doit être accompagné du protocole de production et de contrôle du lot, qui doit comporter les éléments suivants :

Pour toutes les étapes de production

- Dates de fabrication et de péremption
- Température de stockage
- Méthodes utilisées
- Spécifications pour chaque test
- Résultats détaillés et chiffrés, résultats des tests
- Résultats de la référence (validation du test)
- Résultats des témoins négatifs et positifs (validation du test)

Les formules de lot (lot pilote et lot de production) impliquées dans la fabrication du vaccin

Spécificité sur les vaccins viraux

□□**Filiation du lot**

N° de banque cellulaire primaire et de travail, N° de lot de semence virale primaire et detravail, nombre de passages, N° de récolte brute, N ° des intermédiaires de production, N° du vrac final, N° du lot de produit fini.

□□**Matières premières**

Résumé de production du lot de semence virale de travail : lot de semence virale primaire, banque cellulaire de travail, dates de production de la récolte brute. Contrôles effectués sur ces matières premières et la récolte brute.

□□**Produits intermédiaires**

Surnageant viral inactivé, surnageant viral inactivé purifié, surnageant viral inactivé purifié concentré. Les divers contrôles effectués au niveau de tous ces produits intermédiaires.

□□**Vrac final**

Divers contrôles dont l'activité (in vivo), sécurité microbienne.

□□**Produit final**

Divers contrôles dont l'identité, l'activité (in vitro), stabilité, sécurité microbienne.

□□**Conditionnement, étiquette, notice**

Numéro de lot, nombre de doses, dates de fabrication et de péremption.

Spécificité sur les vaccins bactériens

□□**Filiation du lot**

Identification des souches, N° des lots de semence primaire et de travail, nombre de subcultures, N° des lots des produits intermédiaire s, N° du vrac final et N° du lot de produit fini.

□□**Matières premières**

Date de préparation et N° de lot de semence primaire et de travail.
Caractéristiques et contrôles.

□□**Produits intermédiaires**

Vaccins bactériens polyosidiques.

- Numéro de lot de chaque polysaccharide purifié et/ou préparé inclus dans le lot final, date de fabrication, quantités, température et durée de stockage.
- Numéro de lot de la protéine porteuse éventuellement incluse dans le lot final, date de fabrication, quantités, température et durée de stockage

Vaccins bactériens
- Numéro de lot de produit purifié.
- Contrôles de pureté, d'innocuité, de sécurité microbiologique

Vrac
Date de fabrication, informations sur les volumes et les numéros °de lots de tous les composants utilisés pour la formulation, température et durée de stockage
Contrôles de stérilité- conservateur (si présent).
- Tests d'activité in vivo, in vitro
- Essai de thermo-stabilité

Produit final
Date de remplissage, type de conteneur, nombre de conteneur après inspection, volume de remplissage.
Contrôles d'identité, de sécurité microbienne, de stabilité.
Contrôles de l'intégrité du produit, de quantification du principe actif (vaccins polyosidiques).
Numération d'unités viables (vaccins vivants).

Conditionnement, notice
N° de lot, nombre de doses, dates de fabrication et de péremption

MODULE 3 – DOSSIER QUALITE

Il se compose de deux parties :

Partie 1 : Substance active (S)

3 .1 Table des matières

3. 2 .S Données sur la substance active

3.2. S .1 Informations générales sur la substance active

3.2. S .1.1 Descriptif sur la nomenclature

Les noms de la substance active sont précisés ainsi que les codes utilisés pour l'identifier.

3.2. S .1.2 Descriptif sur la structure

La structure, les formules moléculaires, le poids moléculaire et la formule développée sont précisés. Les centres chiraux s'ils existent sont identifiés.

3. 2 .S .1.3 Descriptif sur les propriétés physicochimiques

Les principales caractéristiques de la substance active sont décrites, les étapes critiques lors du développement de la fabrication ou du contrôle sont précisées.
les points de fusion, le pKa, la solubilité dans les principaux solvants, la rotation optique, l'hygroscopie, le pH et les propriétés de polymorphisme sont précisés.

3.3 .S. 2 Description des procédés de fabrication

3.2. S.2 .1 Données sur le fabricant(s)

Les noms et adresses du ou des fabricants de la substance active sont indiqués.

3.2 .S.2 .2 Description du procédé de fabrication

Descriptif du procédé de fabrication ainsi que le diagramme de synthèse de la substance active.

3.2 .S.2 .3 Description du processus de contrôle des matières premières

Descriptif du procédé de contrôle des matières premières.

3. 2.S.2 .4 Contrôles des étapes critiques et des étapes intermédiaires

Descriptif du contrôle des étapes critiques et des étapes intermédiaires.

3. 2.S.2.5 Description du procédé de validation, d'évaluation de la Méthode de fabrication

Descriptif du procédé de validation, d'évaluation de la méthode de fabrication

3.2. S.2.6 Description de la méthodologie de Développement

pharmaceutique

3.2 .S. 3 Description des méthodes de caractérisation

3.2 .S. 3. 1 Descriptif de la méthode de caractérisation

3.2. S .3 .2 Structure et autres caractéristiques

Détermination de la structure et des caractéristiques de la substance active

3.2. S. 4 Détermination de la structure et des caractéristiques des impuretés, ainsi que des méthodes d'analyse et de détection des impuretés

3.2. S.5.6 Contrôle de la substance active

3.2. S.5.6 .1Description des méthodes de spécification de la substance active

3.2. S.5.6 2 Méthodes d'analyse

3.2. S.5.6 3 Validation des méthodes d'analyse

3.2. S.5.6 4 Méthodes d'analyse de lots

3.2. S.5.6.5 Justification des spécifications et des méthodes d'analyse

3.2. S.5.6.7 Précision sur les étalons ou substances de référence

3.2. S.5.6 8 Système contenant/fermeture

3.2 .S.5 Stabilité

3.2 .S.5.1 Résumé des études sur la stabilité

3.7 .2 Protocole d'étude sur la stabilité

Partie 2 : Données sur le vaccin (produit fini)

3-2.1 Composition quantitative et qualitative du vaccin :

- la composition intégrale de la spécialité pharmaceutique en principes actifs et autres composantes de la formule unitaire ;
- la nature du conditionnement primaire et sa composition qualitative.
- Le choix et fonction des excipients utilisés ;
- Preuve de la compatibilité du principe actif avec les excipients.

3-2.2 Fabrication du vaccin

- Fabricant.
- Formulation du lot.
- Description du procédé de fabrication.
- Contrôle des étapes critiques et intermédiaires.
- Processus de validation et/ou évaluation des procédés.
- Description du système d'identification des lots.

3-2.3 Développement pharmaceutique

Cette partie traite de la formulation, du procédé de fabrication et de contrôle de conformité garantissant la qualité constante du produit aux différents stades de la fabrication en série, il comprend :

- L'étude du développement galénique en précisant les essais réalisés lors de la mise au point du produit comportant les éléments de choix de la formulation et des contrôles liés aux procédés de fabrication.
- La formule et les procédés de fabrication et de contrôle de conformité garantissant la qualité constante du produit aux différents stades de la fabrication en série (diagramme des étapes de fabrication), les précisions sur les surcharges
- Description des procédés de contrôle et de validation, évaluation de la procédure de contrôle ;
- Précision sur les étapes critiques et les produits intermédiaires ;
- Description des méthodes de contrôle des excipients ;
- Précision sur les attributs microbiologiques ;
- Etude de compatibilité et instruction d'utilisation et de conservation.

3-2.4 Documentation analytique

3-2.4.1 Contrôle du produit fini

- L'étude analytique approfondie des contrôles réalisés sur le vaccin en expliquant le choix des méthodes de contrôle;
- Description du procédé de fabrication et des contrôles de procédés :
Formule d'identification du lot
Contrôle des étapes critiques et des produits intermédiaires
Les études de stabilité sur le produit fini (procédure ICH (Conférence internationale sur l'harmonisation).
Résumé et conclusion sur les études de stabilité
Protocole de l'étude de stabilité
Comparaison des conclusions sur la stabilité avec les données du RCP.
Les procédures analytiques proposées lors des études toxicologiques, pharmacologiques et cliniques doivent être réalisées selon les procédures ICH.
Les procédures analytiques décrites doivent être suffisamment détaillées pour permettre leurs contrôles.
Toutes les procédures doivent être validées.

3-2.4.2 Contrôle d'adjuvant, d'agent de préservation, de stabilisants et d'excipients

- Spécifications
- Procédures analytiques
- Validation des procédures analytiques
- Justification des spécifications
- Substances d'origine humaine ou animale
- Emploi de nouveaux adjuvants, agents de conservation, stabilisants et excipients

3-2.5 Système d'emballage-fermeture

- Spécifications du contenant intérieur et du contenant extérieur
- Essais et évaluation des matériaux d'emballage

3-2.6 Stabilité

3-2.6.1 Protocole de l'étude de stabilité, résultats et conclusions

- Pour les contenants lyophilisés, présenter l'étude de stabilité du contenant lyophilisé, du diluant et du produit une fois reconstitué
- Thermo stabilité, le cas échéant

3-2.6.2 Programme de stabilité post-approbation

3-2.7 Documentation pharmacologique

Ce dossier traite des expérimentations pharmacologiques destinées à justifier la stabilité et l'efficacité de la spécialité.
Les avantages thérapeutiques de ces essais doivent prévaloir sur les risques potentiels d'utilisation.
Le dossier sera constitué des résultats des tests pharmacologiques effectués avec le produit fini.

3-2.7.1 Pharmacologie

- Etudes pharmacodynamiques (immunogénicité du vaccin)
-- Etudes pharmacodynamiques des adjuvants (s'il y a lieu)

3-2.7.2 Pharmacocinétique

Etudes pharmacocinétiques (dans le cas des nouveaux adjuvants, nouvelles voies d'administration)

MODULE 4 : DOCUMENTATION TOXICOLOGIQUE

Ce dossier traite des expérimentations toxicologiques, destinées à justifier la stabilité et l'innocuité de la spécialité.
Les avantages thérapeutiques de ces essais doivent prévaloir sur les risques potentiels d'utilisation.
Le dossier sera constitué des résultats des tests toxicologiques effectués avec le produit fini.

Toxicologie générale : Il faut donner des informations sur les aspects suivants :
- Conception de l'étude et justification du modèle animal
- Espèces animales utilisées, âge et taille des groupes
- Dose, voie d'administration et groupes témoins
- Paramètres surveillés
- Tolérance locale

Toxicologie spéciale
- Recherches immunologiques spéciales
- Études de toxicité sur des populations spéciales
- Études de génotoxicité et cancérogénicité

Toxicité de nouvelles substances incorporées dans la formulation
Nouveaux adjuvants, stabilisateurs, additifs.

Toxicité de nouvelles substances incorporées dans la formulation (nouveaux adjuvants, stabilisateurs, additifs), autres voies d'administration ou nouveaux vaccins combinés; il faudra présenter les études toxicologiques pertinentes

Considérations spéciales
Dans le cas des vaccins atténués, évaluation de l'excrétion (« shedding ») éventuelle du micro-organisme

MODULE 5 : DOCUMENTATION CLINIQUE
Ce dossier traite des expérimentations cliniques destinées à justifier l'innocuité et l'efficacité de la spécialité.
Les études cliniques doivent notamment permettre de se faire une opinion suffisamment fondée et scientifiquement valable permettant d'établir l'efficacité et la sécurité d'emploi du produit.
Elle mesurera le rapport bénéfice risque pour fonder le jugement.
Le dossier sera constitué des résultats des essais cliniques effectués sur le produit fini.
Le contenu des rapports d'études cliniques portera sur :
- Études de phase I
- Études de phase II
- Études de phase III
- Études Phase IV - Plan de pharmacovigilance

En cas de vaccins élaborés par de nouveaux producteurs et de vaccins combinés.

Études démontrant que le vaccin n'est pas inférieur et précisions sur les interférences avec d'autres vaccins.

Partie II :

Contenu du dossier de demande d’autorisation de mise sur le marché pour une variation.

On distingue deux types de variation :
- Les variations mineures
- Les variations majeures

D.I Contenu du dossier technique des variations mineures
Les modifications considérées comme mineures ne nécessitent pas le dépôt d'un dossier complet de demande d'homologation.
Toutefois, ces modifications ne peuvent être prises en compte que si le fabricant a obtenu l'autorisation de l'autorité nationale de réglementation.
La modification mineure ne doit affecter ni la qualité, ni l'efficacité, ni la sécurité, ni l'innocuité, ni les propriétés du médicament concerné.

D. I.1 Une lettre de demande de variation
Elle doit contenir les informations qui renseignent sur la nature de la modification intervenue.

D.I.2 l'autorisation de mise sur le marché rectificative correspondante ou en vigueur ou toute pièce équivalente justifiant que la modification a été accordée par les autorités du pays du demandeur.

Preuve de la conformité aux Bonnes Pratiques de Fabrication (BPF), copie de l'autorisation du site, date de la dernière inspection, dossiers de validations des méthodes etc.).

La demande doit être accompagnée des raisons et des justificatifs nécessaires. La liste des pièces à fournir pour chaque type de variation est récapitulée dans le tableau I ci-dessous.

Tableau IV - : Les modifications considérées comme **mineures**

NATURE DE LA VARIATION	DOSSIER EXIGE
Changement du nom et/ou de l'adresse du fabricant d'une substance active pour laquelle on ne dispose pas de certificat de conformité à la pharmacopée	lettre de demande précisant le nom et l'adresse de l'ancien et du nouveau fournisseur.
Changement du nom et/ou de l'adresse du titulaire de l'autorisation de mise sur le marché	lettre de demande précisant le nom et l'adresse de l'ancien et du nouveau fabricant, le dépôt de modèles vente prenant en compte la modification souhaitée et le paiement de droit.
Changement du nom du médicament	lettre de demande précisant l'ancien et le nouveau nom du médicament, le dépôt de modèles vente prenant en compte la modification souhaitée et le paiement de droit
Changement de la dénomination commune internationale de la substance active	la lettre de demande
Changement du nom et/ou de l'adresse du fabricant du produit fini	lettre de demande précisant le nom et l'adresse de l'ancien et du nouveau fabricant, le dépôt de modèles vente prenant en compte la modification souhaitée et le paiement de droit
Changement du code (ATC) Classification Anatomique, Thérapeutique et Chimique	lettre de demande précisant le nom et l'adresse de l'ancien et du nouveau fournisseur et dépôt de modèles ventes prenant en compte la modification souhaitée
Remplacement ou ajout d'un site de fabrication pour une partie ou la totalité du procédé de fabrication du produit fini avec changement d'adresse	lettre de demande, le certificat BPF l'autorisation d'ouverture, lettre d'engagement du pharmacien responsable

Changement des modalités de libération des lots et/ou des essais de contrôle de qualité du produit fini	Lettre de demande
Suppression d'un site de fabrication (y compris site de fabrication d'une substance active, d'une substance intermédiaire ou d'un produit fini, site de conditionnement, site du fabricant responsable de la libération des lots, site où est effectué le contrôle des lots)	Lettre de demande
Changement mineur du procédé de fabrication de la substance active	sans changement des propriétés de la substance active); (lettre de demande précisant les parties modifiées et dossiers de validation des procédés)
Changement de la taille du lot de la substance active ou de la substance intermédiaire	lettre de demande précisant la proportion du changement et dossier de validation
Resserrement des limites des spécifications, ajout d'un nouveau paramètre d'essai aux spécifications d'une substance active ou d'une matière première/d'une substance intermédiaire/d'un réactif utilisé dans le procédé de fabrication de la substance active	lettre de demande précisant la dernière et la nouvelle spécification
Changement mineur apporté à une méthode d'essai approuvée, autres changements apportés à une méthode d'essai, dont remplacement ou ajout d'une méthode d'essai d'une substance active ou d'une matière première/d'une substance intermédiaire/d'un réactif utilisé dans le procédé de fabrication de la substance active	lettre de demande précisant la dernière et la nouvelle spécification avec dossier de validation
Changement d'un site d'un fabricant approuvé, de la substance active ou de la matière première/de la substance intermédiaire/du réactif utilisé dans le procédé de fabrication de la substance active, pour lequel on ne dispose pas de certificat de conformité à la pharmacopée	lettre de demande précisant la dernière et la nouvelle spécification avec dossier de validation
ajout d'un nouveau fabricant de la substance active ou de la matière première/de la substance intermédiaire/du réactif utilisé dans le procédé de fabrication de la substance active, pour lequel on ne dispose pas de certificat de conformité à la pharmacopée	lettre de demande, autorisation d'ouverture, certificat BPF, et la lettre d'engagement du pharmacien responsable
Présentation d'un nouveau certificat de conformité à une nouvelle pharmacopée ou à une pharmacopée actualisée pour une substance active ou une matière première/une substance intermédiaire/un réactif utilisé dans le procédé de fabrication de la substance active	lettre de demande.
Changement de la période de contrôle de	lettre de demande.

la substance active, des conditions de stockage de la substance active	
Remplacement d'un excipient par un excipient comparable	lettre de demande
resserrement des limites des spécifications, ajout d'un nouveau paramètre d'essai de spécification d'un excipient	lettre de demande précisant la dernière et la nouvelle spécification
changement mineur apporté à une méthode d'essai approuvée, changement mineur apporté à une méthode d'essai approuvée pour un excipient biologique, remplacement d'une méthode d'essai approuvée par une nouvelle méthode d'essai d'un excipient	lettre de demande précisant la dernière et la nouvelle spécification avec dossier de validation
Présentation d'un certificat de conformité à la nouvelle pharmacopée ou à une pharmacopée actualisée pour un excipient	lettre de demande
Changement de la synthèse ou de l'extraction d'un excipient ne figurant pas dans la pharmacopée et décrit dans le dossier	lettre de demande, dossier de validation de la méthode
Changement des méthodes d'essai ou des caractéristiques en vue de se conformer à la pharmacopée	lettre de demande, dossier de validation de la méthode
resserrement des limites des spécifications, ajout d'un nouveau paramètre d'essai du conditionnement primaire du produit fini	lettre de demande précisant la dernière et la nouvelle spécification, dossier de validation de la méthode d'essai du nouveau paramètre
changement mineur apporté à une méthode d'essai approuvée, autres changements apportés à une méthode d'essai, ou ajout d'une méthode d'essai du conditionnement primaire du produit fini	lettre de demande dossier de validation de la méthode
Changement apporté dans un élément du matériau de conditionnement (primaire) qui n'est pas en contact avec la formulation du produit fini par exemple couleur du bouchon amovible, anneaux de code couleur sur les ampoules, protecteur d'aiguille (utilisation d'un plastique différent)	lettre de demande et échantillons prenant en compte les modifications souhaitées
Changement de la composition qualitative et/ou quantitative du matériau de conditionnement primaire ;	lettre de demande avec précision de l'ancienne et de la nouvelle composition, apporter la preuve que cette modification n'affecte pas les propriétés du médicament
Changement des contrôles en cours de fabrication ou des limites appliquées durant la fabrication du produit	lettre de demande
Changement de la taille du lot de produit fini	lettre de demande, dossier de validation du procédé
Diminution du prix (fournisseur hors taxes)	lettre de demande
Changement de la raison sociale	lettre de demande
Changement du conditionnement secondaire ou du packaging	lettre et dépôt d'échantillon

Ajout d'un matériel d'utilisation	lettre et dépôt d'échantillon

L'autorité de réglementation se réserve le droit de demander des informations complémentaires pour toutes les autres modifications qu'elle considère comme mineures mais, qui n'ont pas été listées.

D.II. Contenu du dossier technique des variations majeures

La nature des variations majeures
Les variations majeures sont de différentes natures :
- Des modifications relatives au principe actif ;
- Des modifications relatives à la forme pharmaceutique ;
- Des changements dans le procédé de fabricant du principe actif (changement de la voie de synthèse, changement d'un produit intermédiaire de synthèse) ;
- Des changements dans la composition du produit fini ;
- Des changements de conditionnement primaire ;
- Hausse du prix ;
- Ajout d'une nouvelle indication ;
- Changement de la durée de conservation ;
- Ajout ou changement d'un excipient (notamment ceux à effet notoire) ;
- Extension de forme de dosage et de conditionnement ;
- Changement d'autorisation de mise sur le marché d'un laboratoire à un autre ;

Les modifications relatives au principe actif concernent :
- Le changement d'un principe actif par un autre principe actif;
- Les inclusions d'un autre principe actif dans un médicament existant ;
- Le retrait de l'un des principes actifs dans une association de plusieurs principes actifs;
- Les modifications de la concentration d'un ou de plusieurs principes actifs.

Les modifications relatives à la forme pharmaceutique sont :
- La modification d'un médicament à libération immédiate pour un produit à libération lente ou retardée, ou vice-versa;
- La modification d'une forme liquide à une forme poudre pour reconstitution ; et vice versa;
- Modifications relatives à la voie d'administration.

Le contenu technique du dossier
Toute variation majeure nécessite le dépôt d'un nouveau dossier de demande d'homologation.
L'autorité de réglementation se réserve le droit de demander des informations complémentaires pour toutes les autres modifications qu'elle considère comme majeure mais qui n'ont pas été listées.
L'autorité de réglementation devra tenir compte de toute évolution se rapportant à la classification des variations, selon les règles ICH.
Les extensions de forme, de dosage, de présentation d'un produit pharmaceutique seront considérées comme des variations majeures.
La composition et le contenu du dossier sera donc identique à celui d'une variation majeure.

Partie III :

Contenu du dossier de demande de renouvellement d’une autorisation

Le dossier à fournir dans le cadre d'une demande d'un renouvellement est en tout point identique au dossier fourni lors de la demande initiale pour les spécialités pharmaceutiques, les médicaments multisources et les vaccins.
Le contenu du nouveau dossier déposé diffère du dossier initial si le titulaire de l'AMM a effectué des modifications propres.

Les délais de dépôt : trois (3) mois avant la date d'expiration de l'AMM en vigueur.

Le renouvellement n'est pas systématique.

I .Le contenu du dossier pour un renouvellement lorsqu' aucune modification n'est intervenue

I. 1 Spécialité pharmaceutique

Dossier initial abrégé de demande d'autorisation de mise sur le marché (annexe I)
Seuls les modules 1 et 2 seront exigés

I. 2 Médicament multisources

Dossier initial abrégé de demande d'autorisation de mise sur le marché (annexe I)
Seuls les Modules 1 et 2 seront exigés

I. 3 Vaccin

Dossier initial abrégé de demande d'autorisation de mise sur le marché (annexe I)
Seuls les Modules 1 et 2 seront exigés

II. Renouvellement lorsqu'une modification est intervenue

Le dossier comprendra alors, les éléments du dossier abrégé (module 1 et 2) et les informations supplémentaires collectées tout au long de la durée de l'AMM, notamment :
_ La liste chronologique de toutes les modifications autorisées de tout type et tous les amendements faits à l'information sur le produit depuis la première autorisation de mise sur le marché (AMM) ou la dernière révision périodique ;
_ Les dates d'approbation et les références des documents de chaque changement et la liste des spécifications à jour pour le principe actif et le produit fini, avec les tests de contrôle ;
_ Les données de pharmacovigilance et de toxicovigilance.

La présente circulaire prend effet à partir de janvier 2011

PROFESSEUR PAPA AMADOU DIOP

REPUBLIQUE DU SENEGAL **Un Peuple – Un But – Une Foi** *************** **MINISTERE DE LA SANTE ET DE LA PREVENTION** ************** **DIRECTION DE LA PHARMACIE ET DES LABORATOIRES** 153, rue Moussé DIOP x Victor HUGO TELEPHONE : (221) 338224470 FAX (221)338210910 BP 6150 Dakar Plateau SENEGAL	**FORMULAIRE DE DEMANDE D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE**

A joindre à toute soumission de dossier dans le cadre d'une demande d'autorisation de mise sur le marché des produits pharmaceutiques à usage humain

1. **IDENTIFICATION DU DEMANDEUR (futur titulaire de l'AMM)**

Nom du LABORATOIRE :…………………………………………………
Adresse Sociale complète : ……………………………………………………
Tél…………………………………………………………………………………
Fax…………………………………………………………………………………
E-mail : ……………………………………………………………………………
Pays d'origine du Laboratoire : ……………………………………………………
Personne habilitée à représenter le demandeur
…………………………………………………………………………………………
Adresse……………………………………………………………………………
Téléphone…………………………………………………………………………
Fonction dans la structure……………………………………………………

2. **IDENTIFICATION DU PRODUIT PHARMACEUTIQUE :**

Nom du médicament ……………………………………………………………………
Forme pharmaceutique…………………………………………………………………
Dosage ……………………………………………………………………………
Présentation………………………………………………………………………
Conditionnement
Principales substances actives …………………………………………………
Classe thérapeutique ……………………………………………………………………

3. **TYPE DE DEMANDE D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE**

Cocher la case correspondante

	Nouvelle demande d'AMM
	Réintroduction d'une AMM supprimée
	Transfert d'AMM avec changement de site
	Transfert d'AMM sans changement de site
	Extension de présentation
	Demande d'AMM (recours)
	Renouvellement d'AMM
	Complément de dossier

En cas de modification, préciser sa nature

	Composition en principe(s) actif (s)
	Composition en excipients
	Conditionnement primaire
	Changement de site de fabrication
	Ajout de site de fabrication
	Durée de conservation
	Indications thérapeutiques
	Actualisation du dossier pharmaceutique et chimique
	Changement d'exploitant
	Autre modification : préciser ………………………..

4. CARACTERISTIQUES DES ECHANTILLONS MEDICAUX FOURNIS

Nombre d'échantillons …………………………………….
Date de péremption………………………………………
Numéro de lot……………………………………………
Numéro du certificat d'analyse de lot : ……………………

5. NATURE DES PIECES REGLEMENTAIRES QUI ACCOMPAGNENT LE PRODUIT

Nature de la pièce réglementaire…………………………………………………
Validité………………………………………………………………
Nom de l'autorité de réglementation émettrice ……………………………………
Nom du responsable de cette autorité …………………………………………
Adresse et contact ……………………………………………………………
Pays d'origine……………………………………………………………
Date de la dernière mise a jour…………………………………………………

6. COUT DU PRODUIT

PGHT : ……………………………………………………………………
PRIX DE REVIENT POUR LE TRAITEMENT…………………………………

7. PAIEMENT DES REDEVANCES

CHEQUE ☐

VIREMENT BANCAIRE ☐

CASH ☐

En cas de paiement par virement bancaire, préciser le nom du produit concerné

Dossier à Adresser à ……………………………………………………………
Adresse…………………………………………………………………………

Dakar, le

Le demandeur ou son représentant

REPUBLIQUE DU SENEGAL Un Peuple – Un But – Une Foi *************** MINISTERE DE LA SANTE ET DE LA PREVENTION ************** DIRECTION DE LA PHARMACIE ET DES LABORATOIRES 153, rue Moussé DIOP x Victor HUGO TELEPHONE : (221) 338224470 FAX (221)338210910 BP 6150 Dakar Plateau SENEGAL	**GUIDE D'EVALUATION ADMINISTRATIVE D'UN DOSSIER DE DEMANDE D'HOMOLOGATION**

1/ INFORMATIONS SUR LE MEDICAMENT

- Nom commercial …………………………………………………………………………
- Présentation………………………………………………………………………………
- Dosage

DCI ……………………………………………………………………………………

- Forme pharmaceutique……………………………………………………………………
- Classe pharmaco thérapeutique :…………………………………………………………

Indications ……………………………………………………………………………

Posologie ………………………………………………………………………………

Propriétés pharmacologiques …………………………………………………………

Effets indésirables proposés………………………………………………………………

Risques particuliers indiqués ……………………………………………………………

Réglementation sur le médicament (AMM ou CPP)
…………………………………………………………………………

Informations réservées aux médicaments génériques

- Nom de la spécialité de référence :…………………………………………
- Informations sur le Fabricant/origine :……………………………………………………..
- Etude de bioéquivalence/biodisponibilité Oui ☐ Non ☐

Si non commenter
……………………………………………………………………………………………
……………………………………………………………………………………………

- Etude comparative de la Dissolution in vitro : Oui ☐ Non ☐

Si non commenter
……………………………………………………………………………………………
……………………………………………………………………………………………

2/ EXAMEN DU MODELE DE VENTE

2.1/ Conditionnement secondaire

Modèle officinal ☐ Modèle hospitalier ☐

Description : (vérifier la présence d'un chevalet pour les ampoules injectables)
………

	Oui	Non	Observations
Dénomination du produit	☐	☐	……………………………
DCI, Dosage	☐	☐	……………………………
N° de lot (correspondance avec Bulletin d'analyse)	☐	☐	……………………………
Date de péremption	☐	☐	……………………………
Etiquetage (liste)	☐	☐	……………………………
Nom/adresse du fabricant	☐	☐	……………………………
Licence ou exploitant	☐	☐	……………………………
Voie d'administration	☐	☐	……………………………
Excipients à effet notoire	☐	☐	……………………………
Conservateurs antimicrobiens	☐	☐	……………………………

Conclusion :………………………………………………………………………………
………
………

2.2/ Notice interne d'utilisation

Présence ☐ Absence ☐

Langues	Arabe	Français	Anglais	Autre langue

Remarques :………………………………………………………………………………

La notice comporte les informations suivantes :

	OUI	NON	Observations
Composition/Présentation	☐	☐	……………………………
Indications	☐	☐	……………………………
Contre-indications	☐	☐	……………………………
Précaution d'emploi	☐	☐	……………………………

Posologie et mode d'emploi	☐	☐	....
Effets indésirables	☐	☐	....
Licence ou exploitant	☐	☐	....
Autre	☐	☐	....

Conclusion :

2.3/ Conditionnement primaire

	OUI	**NON**
Modèle de Vente	☐	☐

Description :
....

Le conditionnement primaire comporte les informations suivantes :

	oui	**non**	**observations**
Dénomination du produit	☐	☐	....
DCI, Dosage, Contenance	☐	☐	....
N° de lot (correspondance avec BA)	☐	☐	....
Date de péremption	☐	☐	....
Nom du labo fabricant	☐	☐	....
Nom du bailleur de licence	☐	☐	....
Voie d'administration	☐	☐	....
Marque d'autocassabilité (injectable)	☐	☐	....
Présence de cuillère mesure	☐	☐	....
Présence de bouchon doseur	☐	☐	....
Présence de trait de jauge	☐	☐	....
Système d'insolvabilité	☐	☐	....
Conformité/description (fabricant)	☐	☐	....

Conclusion

3 /EXAMEN DE LA DOCUMENTATION :

Conformité du dossier par rapport à l'échantillon ☐

Conformité du dossier par rapport à l'objet de la demande d'AMM ☐

Conformité du nom du laboratoire (dossier/bordereau/étiquetage) ☐

Lieu de conditionnement :

Un seul site de fabrication ☐ Plusieurs sites de fabrication ☐

4/ PRIX DU MEDICAMENT

PGHT…………………………………………………………………………………………
Prix Public……………………………………………………………………………………………
Prix de revient du
traitement……………………………………………………………………………………………

5/ INFORMATION SUR LE FABRICANT

Nom et adresse du titulaire de l'AMM
……………………………………………………………………………………………
Nom et adresse de l'exploitant
……………………………………………………………………………………………
Les sites de fabrication
……………………………………………………………………………………………

6/ DECISION

La demande est acceptable et peut être admise pour l'étape d'évaluation de la qualité du produit. La demande n'est pas acceptable pour l'étape d'évaluation de la qualité du produit pour les raisons suivantes : La décision d'accepter la demande pour l'évaluation de la qualité du produit est retardée dans l'attente des réponses aux questions contenues dans la lettre aux demandeurs (référence de la lettre) Nom de la personne responsable de l'évaluation administrative du dossier Nom et Prénom Signature Date